ITEM 321 : PRINCIPES DE BON USAGE DU MÉDICAMENT ET DES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

- Bon usage du médicament = utilisation du médicament de manière appropriée : bon médicament à la bonne dose pour la bonne durée au bon patient en fonction de la maladie à traiter et du terrain.
- 3 facteurs : . **Bon diagnostic** et **bonne évaluation pronostique** : décision thérapeutique adaptée.
. Choix d'un traitement prenant en compte les **caractéristiques du malade.**
. Respect des AMM et **recommandations officielles.**
. Prise en compte des **thérapeutiques associées.**

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Bases scientifiques

- Qualité pharmaceutique : composition et conditionnement du produit, contrôle de la qualité et du respect des bonnes pratiques de fabrication.
- Efficacité : prouvée par des essais cliniques dans une indication et une population bien définie ➔ essai randomisé contrôlé en double aveugle en supériorité vs placebo ou en supériorité ou non infériorité vs traitement de référence.
- Sécurité : toxicologie préclinique, sécurité et effets indésirables lors des essais cliniques.

Procédures d'AMM

= **Nationale** ou **européenne.**
- AMM européenne (majorité des nouveaux médicaments) pour les 28 États Membres de l'UE : évaluation par **l'*European Medicines Agency*** **(EMA)** de Londres à partir d'un dossier commun évalué par 2 pays rapporteurs.
- AMM nationale : évaluation par l'**ANSM.**
- Extension d'une AMM nationale à une AMM européenne : **principe de reconnaissance mutuelle** (le pays ayant donné une AMM nationale présente le médicament devant d'autres pays), avec liste de pays européens possiblement partielle, au choix de l'industriel.

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Forme et **présentation** du médicament.
- Composition quantitative et **qualitative** (dont excipients).
- Indication(s) reconnue(s).
- Posologie et **mode d'administration** (dans différentes populations ou sous-populations).
- Contre-indications absolues ou **relatives.**
- Mises en garde et **précautions d'emploi.**
- Interactions médicamenteuses : contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi ou simplement à prendre en compte.
- Effet du médicament sur la **fertilité**, la **grossesse**, **l'allaitement.**
- Effets indésirables (avec leur fréquence et gravité).
- Risques et symptômes des **surdosages** et conduite à tenir.
- Données de **pharmacodynamie** (avec résultats des principaux essais) et **pharmacocinétique.**
- Incompatibilités, modalités de conservation, modalités de prescription, délivrance, prise en charge.
- Coordonnées du laboratoire titulaire de l'AMM.

Mentions légales hors RCP

Notice patient
= Écrite en langage clair et facilement compréhensible.
- Indications, posologie, modalités d'usage, précautions, contre-indications, effets indésirables, CAT en cas de problème et titulaire de l'AMM.

Boîte (conditionnement)
- Nom du médicament, DCI, dosage, nombre d'unités, code barre ou datamatrix, liste I, II ou non listé, date de péremption, mentions légales (ne pas dépasser la dose prescrite, ne pas laisser à portée des enfants…), pictogramme conduite, titulaire de l'AMM et pictogramme grossesse.
- Pictogramme conduite : . **Triangle jaune** niveau 1 = soyez prudent.
. **Triangle orange** niveau 2 = soyez très prudent.
. **Triangle rouge** niveau 3 = ne pas conduire.

Autres rôles de l'ANSM

Commission d'Évaluation initiale du rapport bénéfice/risque
- Évaluation des nouvelles AMM.
- Prescription médicale obligatoire (PMO « uniquement sur ordonnance ») ou facultative (PMF).
- Conditions de délivrance :
  - **Liste I** : ordonnance obligatoire, sans renouvellement.
  - **Liste II** : ordonnance obligatoire, possibilité de renouvellement.

- Réservé à l'usage hospitalier : prescription initiale seulement ou toute prescription.
- Prescription réservée à certains médecins spécialistes.
- Surveillance particulière imposée lors du traitement.

Commission de réévaluation du rapport bénéfice/risque
= Ré-analyse d'une AMM ancienne selon les données post-AMM d'efficacité et de sécurité.
- Modification de la RCP, des conditions de prescription et de délivrance.
- En cas d'éléments de sécurité nouveaux et inquiétants : **suspension d'AMM** (dans l'attente d'une décision, généralement européenne).

<table>
<tr><td rowspan="3">ACCÈS PRÉCOCE ET COMPASSIONNEL</td><td colspan="2">En complément du cadre de l'AMM, deux dispositifs permettent un accès dérogatoire aux médicaments : l'accès précoce et l'accès compassionnel.</td></tr>
<tr><td>Accès précoce</td><td>- Accordé à la demande d'un laboratoire pharmaceutique pour un médicament répondant à plusieurs critères :
• Pour maladie rare, grave ou invalidante.
• Absence de traitement approprié disponible.
• Sans possibilité de retarder la prise en charge.
• Être présumé innovant par rapport aux alternatives existantes.

<u>Cette autorisation peut intervenir</u> :
• En post-AMM, lorsque le médicament a une AMM mais n'est pas encore remboursé (l'indication peut alors être identique ou plus restreinte que celle de l'AMM).
• En pré-AMM : alors l'entreprise s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai de deux ans.

L'ANSM évalue alors la balance bénéfice/risque, tandis que la HAS se prononce sur la pertinence de l'accès précoce en fonction des stratégies thérapeutiques existantes.
L'accord de cette autorisation impose un recueil de données cliniques, effectué par le prescripteur et le patient sous la responsabilité du laboratoire, afin de permettre une réévaluation annuelle par la HAS.</td></tr>
<tr><td>Accès compassionnel</td><td>- S'applique aux médicaments qui ne sont pas destinés à être commercialisés dans l'indication concernée et pour lesquels aucune demande d'AMM n'est en cours.
- Peut être accordé à la demande de professionnels de santé, des autorités ministérielles ou sur signalement, à l'initiative de l'ANSM, qui en assure l'évaluation et prend la décision.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">MEDICAMENT FINANCE HORS T2A</td><td colspan="2">= Tarification supplémentaire en dehors d'une tarification à l'activité (« hors T2A » ou « en sus de GHS »).
- Pour des médicaments innovants et très coûteux, dont le prix n'est pas inclus dans la tarification à l'activité du séjour (Groupe Homogène de Séjour) : liste établie par le Conseil de l'Hospitalisation.
- Utilisation contrôlée, dans des indications reconnues, engageant la responsabilité des médecins.</td></tr>
<tr><td>Évaluation du bon usage selon le niveau de preuve</td><td>- Groupe 1 : indication reconnue dans le cadre de l'AMM.
- Groupe 2 : indication reconnue à haut niveau de preuve et consensus, mais hors AMM.
- Groupe 3 : contre-indication clairement démontrée du médicament.
- Groupe 4 : niveau de preuve insuffisant pour recommander l'usage du médicament.</td></tr>
<tr><td>Remboursement</td><td>- Systématique en cas de groupe 1 ou 2.
- Possible en cas de groupe 4 : discussion au cas par cas.
- Aucun remboursement en cas de groupe 3 : mauvaise utilisation.</td></tr>
<tr><td>PRESCRIPTION HORS AMM</td><td colspan="2">- Dans certains cas exceptionnels, un médicament peut être prescrit hors AMM, en dehors des dispositifs d'accès précoce ou compassionnel.
- Strictement encadrée par l'article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique.
- Envisagée seulement en l'absence d'alternative thérapeutique.
- Elle doit être fondée sur des données scientifiques solides, faire l'objet d'une mention explicite « hors AMM » sur l'ordonnance.
- Nécessité d'information du patient ainsi que du pharmacien chargé de la délivrance.
- Dans ce contexte, le médicament ne peut pas être remboursé, car son usage n'a pas été validé par la commission de la transparence pour cette indication.
- Ce cadre réglementaire vise à garantir la sécurité de la prescription dans des situations particulières.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">MEDICAMENTS ESSENTIELS</td><td colspan="2">= Répond à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de prévention prioritaire pour une population.
- Médicaments permettant de répondre aux besoins prioritaires de santé publique, visant principalement des pathologies graves et répandues.
- Liste des médicaments essentiels de l'OMS : 2 listes (pour l'enfant et pour l'adulte), mise à jour tous les 2 ans.</td></tr>
<tr><td>Évaluation</td><td>→ Basé sur des résultats d'essai clinique prouvant une efficacité et une sécurité d'emploi suffisante.
- Effet clinique significatif = effet d'intensité suffisante pour améliorer la survie ou diminuer la sévérité ou la durée de symptôme afin de juger l'état du patient comme amélioré.
- Progrès thérapeutique significatif = différence d'efficacité significative basée sur des critères objectifs : permet l'établissement de consensus internationaux de stratégies thérapeutiques.</td></tr>
<tr><td>En France</td><td>= Évaluation par la Commission de Transparence de la HAS.
- Service Médical Rendu (SMR) : évaluation de l'efficacité, de la tolérance et l'intérêt de santé publique.
- Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) : progrès thérapeutique en termes de bénéfice clinique.
- Les autorités peuvent écrire des référentiels de bon usage des médicaments à l'attention des prescripteurs dans le but d'harmoniser les pratiques et que celles-ci soient conformes à l'état de l'art.
- Elles proposent également des Fiches d'Intérêt Thérapeutique pour les médicaments d'exception.</td></tr>
</table>

SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

- **Suivi thérapeutique pharmacologique** (STP) = adaptation **individuelle** des doses et/ou de la chronologie de prise du médicament afin d'optimiser les effets thérapeutiques ➔ augmenter l'efficacité thérapeutique et diminuer le risque d'effet indésirable.
- Essentiellement destiné à suivre des traitements spécifiques relatifs à des pathologies sévères (afin de s'assurer de leur efficacité) ou des **médicaments à index thérapeutique étroit** (suivi de la toxicité).
- Ce paramètre correspond le plus souvent à :
  - La **concentration sanguine minimale (Cmin)**, également appelée concentration résiduelle ou « vallée », mesurée à l'état d'équilibre juste avant l'administration suivante du médicament.
  - La concentration maximale (Cmax), plus rare, prélevée au pic, notamment pour les aminosides, afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

<table>
<tr><td rowspan="3">MODALITES</td><td>Médicaments concernés</td><td colspan="2">- Efficacité non mesurable facilement à l'examen clinique, ou seulement à distance.
- Relation entre dose administrée et efficacité variable (pour un médicament dont l'efficacité dépend de la concentration plasmatique) : variations interindividuelles ou intra-individuelle (pour un même patient au cours du temps) de la pharmacocinétique, pour des raisons génétiques (polymorphisme génétique CYP450…), d'interaction médicamenteuse, de volumes de distributions modifiés (obésité, personne âgée, nouveau-né, grand brûlé, patient de réanimation…) et/ou de problèmes d'absorption (chirurgie bariatrique, ulcères…)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Moyens de surveillance</td><td>Pharmaco-cinétique</td><td>- L'administration d'une même dose d'un médicament ne donne pas forcément la même concentration plasmatique en fonction du patient.
= Mesure de concentration plasmatique :
• Technique automatisée (résultat rapides < 3 h) : colorimétrie, immuno-enzymologie.
• Technique manuelle (résultats longs) : chromatographie, spectrométrie de masse.
→ Les prélèvements à but de dosage de concentration plasmatique de médicament se font habituellement sur tubes secs ou héparinés en verre (voire EDTA), sans gel séparateur.</td></tr>
<tr><td>Pharmaco-dynamique</td><td>= Mesure d'une activité biologique : d'une enzyme (G6PD, pseudocholinestérase…), d'un facteur (facteur Xa, IIa…) ou sur la quantification d'un paramètre biologique direct (INR…)
→ Lien plus direct avec l'effet thérapeutique.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CONDITIONS GENERALES DE SUIVI</td><td>Indication</td><td colspan="2">- Nécessité de contrôler l'effet d'un traitement en l'absence d'autres moyens de surveillance : immunosuppresseur chez les greffés…
- Risque toxique important sans détection clinique précoce du risque de surdosage : risque rénal ou auditif des aminosides…
- Risque d'échec thérapeutique sans détection clinique précoce du risque d'inefficacité thérapeutique : vancomycine dans les infections sévères…
- Modification d'interactions médicamenteuses ou de posologie.
- Défaillance viscérale rendant nécessaire le suivi de concentration plasmatique : rénale…
- Investigation d'un échec thérapeutique ou d'un effet toxique inexpliqué.
- Nécessité de vérifier l'observance.</td></tr>
<tr><td>Règles</td><td colspan="2">- Pour un traitement prolongé : dosage effectué à l'équilibre = 5 demi-vies.
➔ Raccourcit en cas d'une administration avec dose de charge.
➔ Rallongé (à 15 jours) en cas d'introduction d'un inducteur enzymatique.
- Horaire : . À concentration résiduelle minimale = vallée (majorité) : juste avant la prise suivante.
. À concentration maximale : au pic plasmatique, variable selon la voie d'administration.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">EXEMPLES</td><td rowspan="2">Antibiotique</td><td>Efficacité temps-dépendante</td><td>= Nécessite le maintien d'une concentration plasmatique à une valeur ≥ CMI pendant un temps prolongé : glycopeptide (vancomycine)…
- Mesure de la concentration résiduelle : inefficacité si < CMI.</td></tr>
<tr><td>Efficacité concentration-dépendante</td><td>= Nécessite une concentration maximale pour être efficace, puis une concentration résiduelle basse pour ne pas entrainer de toxicité : aminoside…
- Mesure de la concentration maximale (30 minutes après injection IVL) : efficacité si concentration suffisante.
- Mesure de la concentration résiduelle : toxicité si > seuil.</td></tr>
<tr><td>Pharmaco-génétique</td><td colspan="2">= Détermination des caractéristiques génétiques d'un patient modifiant la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie afin d'assurer l'utilisation optimale d'un médicament.
- Phénotype = détermination indirecte (majorité des cas) : protéine réceptrice spécifique à la surface des cellules cancéreuses, paramètre pharmacocinétique (acétyleurs lents ou rapides et isoniazide…)
- Génotype = détermination directe (rarement utilisé actuellement).</td></tr>
</table>

ÉTAPES DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

- Processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes ayant pour but l'utilisation appropriée, sécurisée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge en établissement et en ambulatoire ➔ objectif prioritaire inscrit dans l'ensemble des démarches nationales.

PEC DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE

Les étapes : **- Prescription, préparation, dispensation, approvisionnement, transport, détention et stockage, administration, information du patient, surveillance du TTT.**

Schéma des différents acteurs

Acteur	Rôle	Enregistrement actes
Professionnel médical	Prescription	Prescription
Pharmacien	Dispensation	Prescription validée
Infirmier/Professionnel médical/Patient	Administration	Prescription validée CR infirmier dans le dossier du patient

Indicateurs bonne prise en charge médicamenteuse :
- Indice composite du bon usage des ATB (ICATB).
- Tenue dossier patient.
- Date d'envoi courrier de fin d'hospitalisation.

→ Bonne organisation du circuit entraine réduction risques iatrogènes et coûts des soins.

PEC LORS DE SOINS AMBULATOIRES EXTRAHOSPITALIERS

Aspects généraux
- Fonction prescription médicamenteuse par le médecin ambulatoire.
- Étapes de la prise en charge médicamenteuse ne diffère pas de celle de l'hôpital.

Spécificités prise en charge ➔ observance +++
- Étapes assurées par la pharmacie de ville.
- Observance thérapeutique ➔ capacité du patient à respecter **plus de 80 %** de la prescription de soins, est plus difficile à évaluer en ville qu'à l'hôpital.
- Observance améliorée si prise en compte facteurs psychosociaux, information du patient et éducation thérapeutique adaptée.
- Avant prescription TTT, le médecin doit prendre en compte les caractéristiques (taille, poids, IMC), les ATCD médicochirurgicaux, l'historique médicamenteux et le contexte socio- économique du patient, l'information auprès des autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient, l'évaluation de la capacité de signalement des situations dangereuses ou à risque.
- Risques identifiés comme pouvant entrainer des erreurs : prescription orale, absence coordonnées prescripteur, mauvaise identification patient, prescription illisible, mauvais choix médicament, surveillance TTT non précisée.

PARCOURS GÉNÉRAL D' UN MÉDICAMENT

Prescription
- Réalisée par des professionnels habilités (médecins, internes, odontologistes, sages-femmes), après évaluation du patient.
- Écrite (papier ou informatique) et contenir clairement : l'identité du prescripteur (nom, spécialité, coordonnées, signature, date), les détails du médicament (nom, posologie, mode d'administration, durée, formule si préparation), les informations du patient (nom, sexe, âge, taille, poids).
- Réévaluée régulièrement, notamment lors des transferts ou à la sortie du patient.

Préparation
- **Préparations magistrales** : faites sur mesure pour un patient, selon une prescription, quand il n'existe pas de médicament adapté. Réalisées en officine ou en pharmacie hospitalière.
- **Préparations hospitalières** : préparées à l'avance en petites séries à l'hôpital, pour un ou plusieurs patients, en l'absence d'alternative adaptée.
- **Préparations officinales** : fabriquées en pharmacie de ville selon des formules officielles, destinées aux patients de la pharmacie.

Dispensation

Acte par lequel le pharmacien délivre un médicament. Elle inclut :
- L'analyse de l'ordonnance.
- La préparation éventuelle des doses.
- La transmission d'informations et de conseils pour une bonne utilisation du traitement, même sans ordonnance.

Transport

Conditions sûres et hygiéniques, en respectant :
- La température pour les produits sensibles.
- La sécurité grâce à un système de fermeture adapté.

Détention et stockage

Dans les pharmacies (d'hôpital ou de ville), les médicaments sont stockés dans différents dispositifs (étagères, tiroirs, armoires, robots).
Le mode de rangement varie selon le type de produit :
- **Stupéfiants** : placards fermés à clé.
- **Produits thermosensibles** : réfrigérateurs dédiés avec surveillance continue.
- **Liquides inflammables et gaz** : locaux adaptés aux normes de sécurité incendie.
- **Autres médicaments** : conditions classiques contrôlées (température, humidité, lumière, propreté).

Information du patient

Assurée par le médecin, **l'équipe soignante** et le **pharmacien**.
- Elle est notée dans le dossier du patient, avec la justification du choix thérapeutique.
- Une bonne information permet au patient de consentir aux soins et limite les erreurs, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Administration
- **En ville**, un **patient autonome** et bien informé peut suivre correctement son traitement.
- **À l'hôpital**, c'est **l'infirmier** qui administre les médicaments (vérifie la prescription, prépare le traitement, s'assure de l'identité du patient, et note tous les détails dans le dossier).

Surveillance
- **À domicile**, le **patient** assure lui-même sa surveillance après avoir été informé des effets indésirables possibles et des signes d'inefficacité.
- En ville, le médecin organise un suivi régulier selon l'état du patient, pour vérifier la bonne prise du traitement et adapter si besoin.

		- **À l'hôpital**, la surveillance est assurée par **l'équipe soignante**, avec la participation du patient et de son entourage. - Tout effet indésirable peut être signalé au centre régional de **pharmacovigilance**.

SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES

- **Effet indésirable** = effet nocif et non voulu des médicaments.
- **Effet indésirable grave** = entrainant le décès ou la mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une séquelle, une invalidité ou une anomalie congénitale.
- **Effet indésirable inattendu** = non mentionné dans le RCP.

PHARMACOVIGILANCE	**Pharmacovigilance** = surveillance permanente des effets indésirables des médicaments afin d'identifier les risques non détectés lors des essais cliniques (population sélectionnée, nombre de patients limité, durée limitée) : repose sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients.	
	Professionnel de santé	- **Obligation de déclarer tout effet indésirable** au **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)**, particulièrement les effets indésirables graves et les effets indésirables inattendus, y compris les mésusages, abus et erreurs médicamenteuses.
	Patients	- **Notification possible** des effets indésirables au CRPV, y compris les effets indésirables inattendus.
	Autorités sanitaires	- **Rassemblement de tous les cas notifiés** dans une base de données de l'ANSM puis de l'EMA (base européenne de pharmacovigilance ***Eudravigilance***). - **Détection des risques**, notamment rares, non préalablement identifiés. - **Reconsidération du rapport bénéfice/risque** si besoin : restriction d'usage du médicament (nouvelle contre-indication, précaution d'emploi), voire suspension d'AMM. - **Communication sur les risques identifiés** : courrier aux prescripteurs, site internet… ➔ Les médicaments faisant l'objet d'une **surveillance européenne renforcée** sont indiqués par un **triangle noir inversé** sur le RCP et la notice.
ÉVALUATION DES EFFETS INDESIRABLES	Imputabilité	= Estimation du lien de causalité pouvant exister entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. - **Critères chronologiques** : délai d'apparition, évolution de l'effet, ré-administration éventuelle. - **Critères sémiologiques** : facteurs favorisants, autre explication possible, sémiologie évocatrice, réaction au point d'injection ou site d'application, examens complémentaires en faveur. - Complété par les **données de la littérature.**
	Étude de pharmaco-épidémiologie	= Mesure de l'association statistique entre l'introduction d'un médicament dans une population et la survenue d'effets indésirables : quantification de l'importance de l'association entre médicament et effet indésirable (risque relatif ou odds ratio). - **Étude de cohorte** : étude prospective comparant une population exposée au médicament à une population semblable non exposée au médicament. - **Étude cas-témoin :** étude rétrospective comparant une population présentant l'effet indésirable à une population ne présentant pas d'effet indésirable ➔ seule utilisable en cas d'effet indésirable rare. → Ne peut être déterminé par un essai clinique réalisé uniquement dans ce but (non éthique).